

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
14 décembre 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 00/75178 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: C07K 7/56,  
A61K 38/12, A61P 31/10

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):  
HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse  
Bellini, F-92800 Puteaux (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/01569

(22) Date de dépôt international: 8 juin 2000 (08.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:

99/07252

9 juin 1999 (09.06.1999) FR

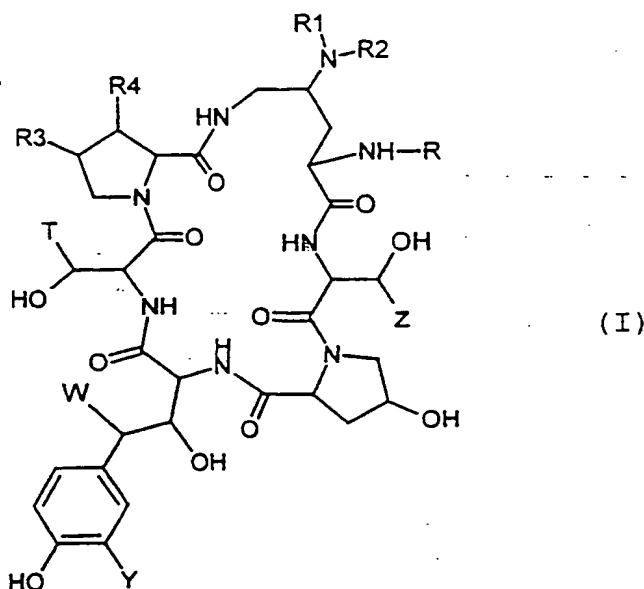
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): CORBIER,  
Alain [FR/FR]; 2, square du Cèdre, F-91370 Verrières  
le Buisson (FR). FAUVEAU, Patrick [FR/FR]; 40, av-  
enue Camille Desmoulins, F-93190 Livry Gargan (FR).  
PIETRE-DISCHAMP, Nathalie [FR/FR]; 48, chemin  
Moque Bouteille, F-94490 Ormesson sur Marne (FR).  
SCHIO, Laurent [FR/FR]; 24, Allée Charles Magne,  
F-93140 Bondy (FR). VICAT, Pascale [FR/FR]; 37, rue  
des Epinettes, F-75017 Paris (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL ECHINOCANDIN DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND USE AS ANTIFUNGAL AGENTS

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE L'ECHINOCANDINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION COMME ANTIFONGIQUES



(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I) wherein: either R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> = H, OH, alkyl optionally substituted, or NR<sub>1</sub> forms with the carbon bearing NR<sub>2</sub> a double bond and R<sub>2</sub> is XR<sub>a</sub>, X being O, NH or N-alkyl and R<sub>a</sub> being H, alkyl optionally substituted, or R<sub>2</sub> is e-N = C(-N-d)-N(f)-g; R<sub>3</sub> = H, OH, CH<sub>3</sub>; R<sub>4</sub> = H, OH; R = chain containing up to 30 carbon atoms, optionally containing one or several heteroatoms, one or several heterocycles; T = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C≡N, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Nalk<sup>+</sup>X<sup>-</sup>; Y = H, OH, halogen, OSO<sub>3</sub>H; W = H, OH; Z = H or CH<sub>3</sub>. The products have antifungal properties.

[Suite sur la page suivante]

WO 00/75178 A1



(74) Mandataire: TONNELIER, Marie-José; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).

MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

**Publiée:**

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,

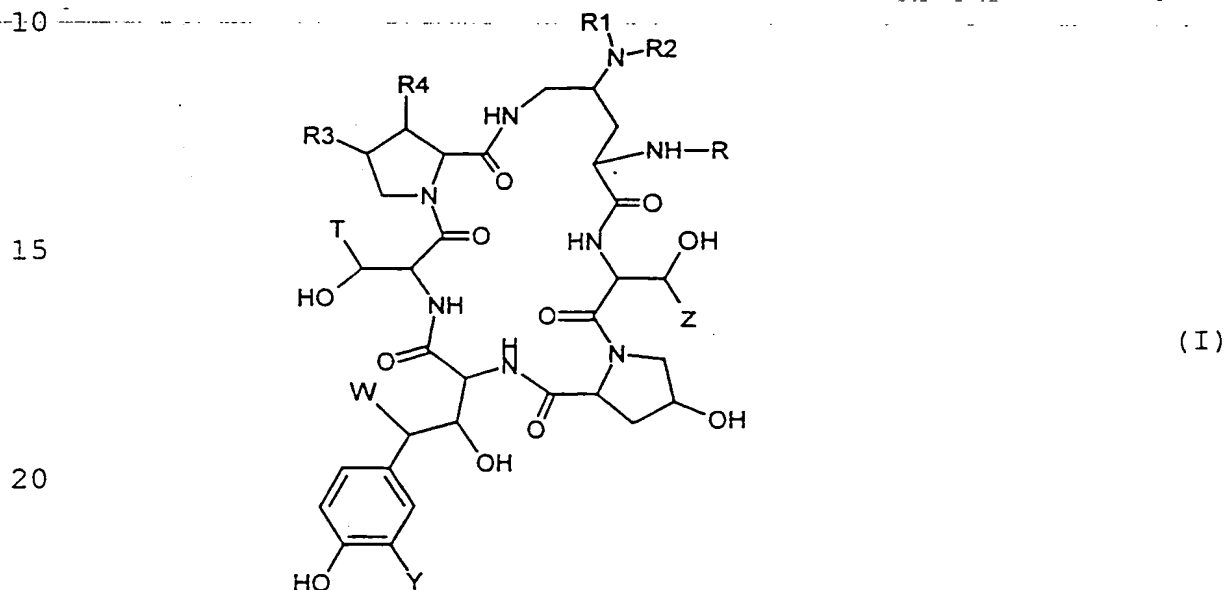
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé: L'invention a pour objet les composés de formule (I), dans lesquels ou bien  $R_1$  et  $R_2$  = H, OH, alkyle éventuellement substitué, ou bien  $NR_1$  forme avec le carbone portant  $NR_1R_2$  une double liaison et  $R_2$  est  $XRa$ , X étant O, NH ou N-alkyle et Ra étant H, alkyle éventuellement substitué, ou  $R_2$  est  $e-N=C(-N-d)-N(f)-g$ ;  $R_3$  = H, OH,  $CH_3$ ;  $R_4$  = H, OH; R = chaîne renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, un ou plusieurs hétérocycles, T = H,  $CH_3$ ,  $CH_2CONH_2$ ,  $CH_2C\equiv N$ ,  $(CH_2)_2NH_2$ ,  $(CH_2)_2Nalc^+X^-$ ; Y = H, OH, Halogène,  $OSO_3H$ ; W = H, OH; Z = H ou  $CH_3$ . Les produits présentent des propriétés antifongiques.

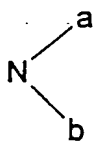
Nouveaux dérivés de l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur application comme antifongiques.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de  
5 l'échinocandine, leur procédé de préparation et leur  
application comme antifongiques.

L'invention a pour objet, sous toutes les formes d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :



25 dans lesquels  
ou bien  $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents l'un de l'autre,  
représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un  
radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone  
linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement interrompu par  
30 un atome d'oxygène éventuellement substitué par un atome  
d'halogène, un radical OH, un radical



a et b identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a et b pouvant éventuellement former

avec l'atome d'azote un hétérocycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes supplémentaires, ou bien R<sub>1</sub> forme avec l'atome de carbone endocyclique

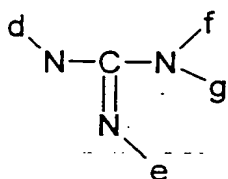
5

portant le radical  $\begin{array}{c} \text{R1} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R2} \end{array}$  une double liaison et ou bien R<sub>2</sub>

représente un radical XRa, X représentant un atome d'oxygène  
 10 ou un radical NH ou N-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone et Ra représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux OH,  
 15 CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alc,

par un radical  $\begin{array}{c} \text{a'} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{b'} \end{array}$

20 a' et b' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a' et b' pouvant former un hétérocycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes supplémentaires et/ou par un hétérocycle renfermant un ou plusieurs hétéroatomes ou R<sub>2</sub>  
 25 représente un radical



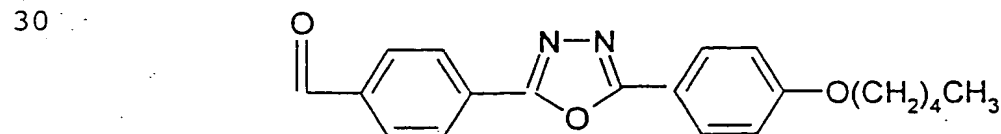
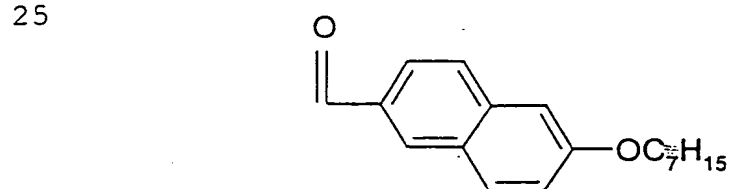
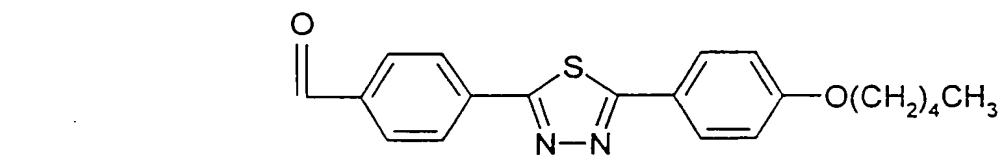
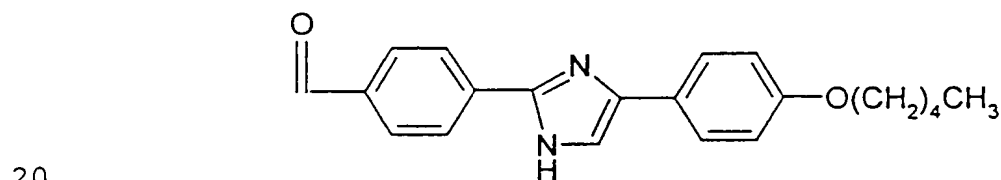
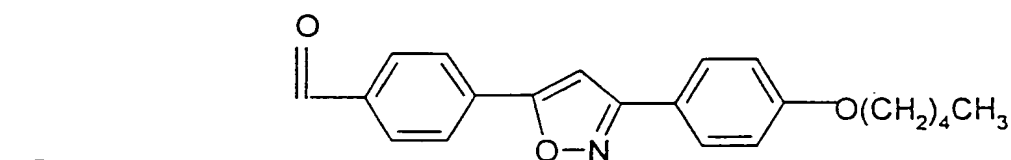
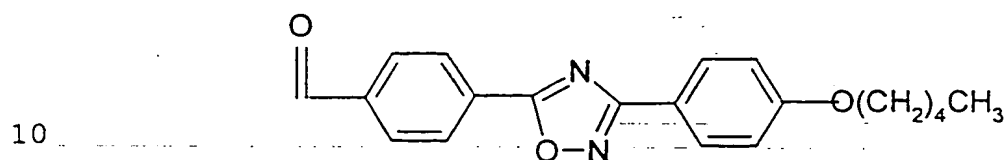
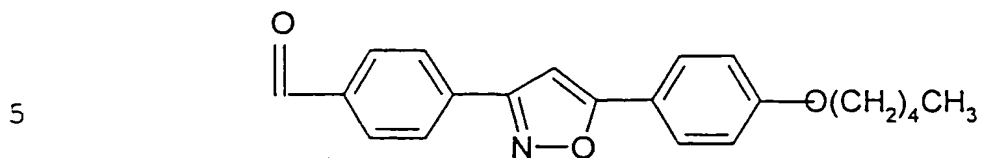
30

dans lequel d, e, f et g représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, f et g pouvant en outre représenter un radical acyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, e et f pouvant également former  
 35 un cycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

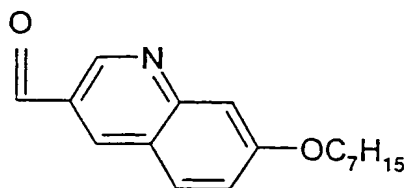
R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou hydroxyle

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle

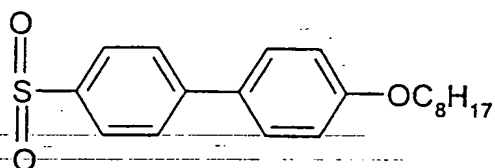
R représente un radical choisi parmi les radicaux suivants :



5



10



T représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ , un radical  $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$  ou  $(\text{CH}_2)_2\text{Nalc}^+\text{X}^-$ , X étant un atome d'halogène et alc un radical alkyle renfer-

15 mant jusqu'à 8 atomes de carbone, Y représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un atome d'halogène ou un radical  $\text{OSO}_3\text{H}$  ou l'un des sels de ce radical,

W représente un atome d'hydrogène ou un radical OH,

20 Z représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ainsi que les sels d'addition avec les acides des produits de formule (I).

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer, ceux formés avec les acides minéraux, tels que les acides

25 chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique ou avec les acides organiques comme l'acide formique, acétique, trifluoroacétique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques, tels que les acides

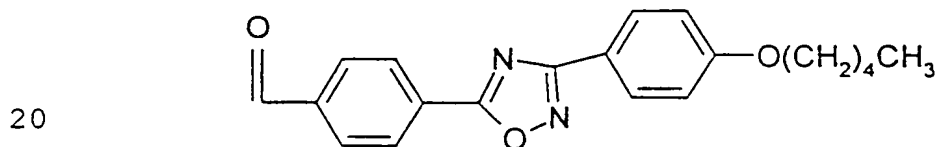
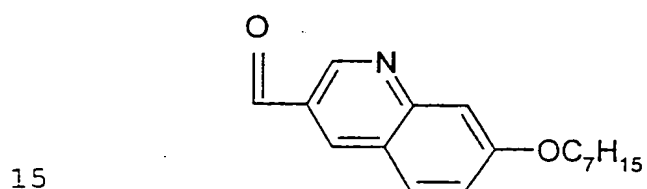
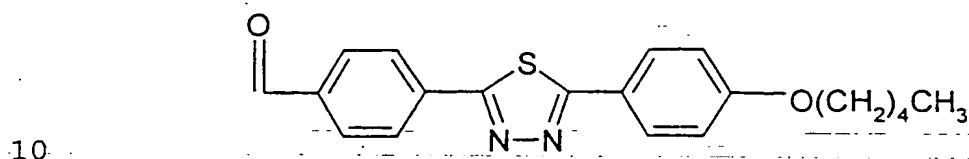
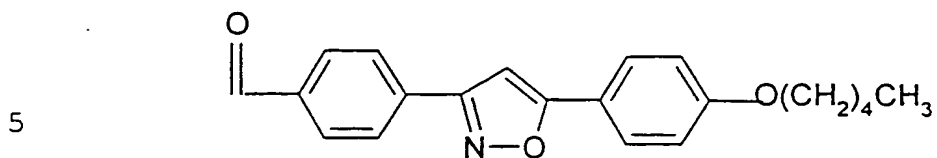
30 méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques tels que les acides benzène ou paratoluènesulfoniques.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule I dans lesquels T représente un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels W représente un atome

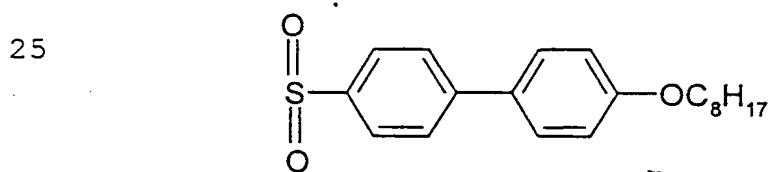
35 d'hydrogène, ceux dans lesquels Z représente un radical méthyle, ceux dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels  $\text{R}_3$  représente un radical méthyle, ceux dans lesquels  $\text{R}_4$  représente un radical

5

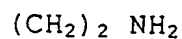
hydroxyle et ceux dans lesquels R représente un radical



ou un radical



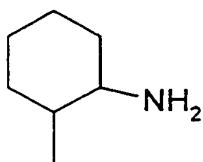
30 ceux dans lesquels  $R_1$  représente un atome d'hydrogène,  
ceux dans lesquels  $R_2$  représente un radical



35 ceux dans lesquels  $R_2$  représente un radical

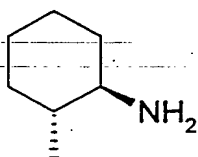


5

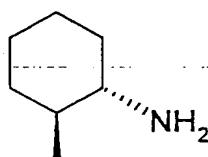


et notamment les radicaux

10

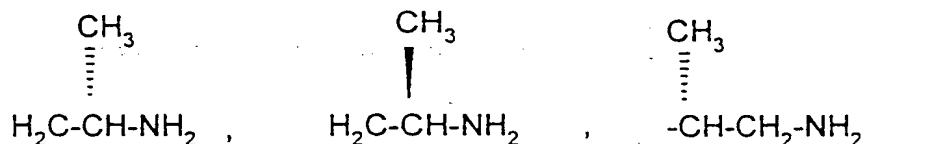


et

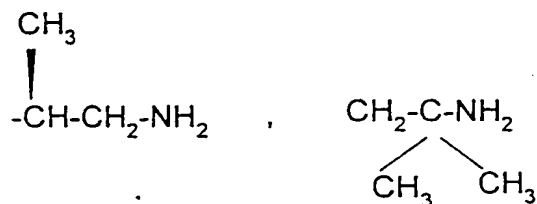


ainsi que ceux dans lesquels R2 représente un radical

15



20



25

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule I dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés antifongiques ; ils sont notamment actifs sur *Candida albicans* et autres *Candida* comme *Candida glabrata*, *krusei*, *tropicalis*, *pseudotropicalis*, *parapsilosis* et *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Cryptococcus neoformans*.

Les composés de formule (I) peuvent être utilisés en tant que médicaments chez l'homme ou l'animal, pour lutter notamment contre les candidoses invasives, digestives, urinaires, vaginales ou cutanées, les cryptococcoses, par

exemple les cryptococcoses neuroméningées, pulmonaires ou cutanées, les aspergilloses bronchopulmonaires et pulmonaires et les aspergilloses invasives de l'immunodéprimé.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés  
5 également dans la prévention des affections mycosiques chez les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis.

Les composés de l'invention ne sont pas limités à une utilisation pharmaceutique, ils peuvent être également utilisés comme fongicides dans d'autres domaines que

10 pharmaceutiques.

L'invention a donc pour objet à titre de composés antifongiques, les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

L'invention a également pour objet les composés de  
15 formule (I), à titre de médicaments.

L'invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

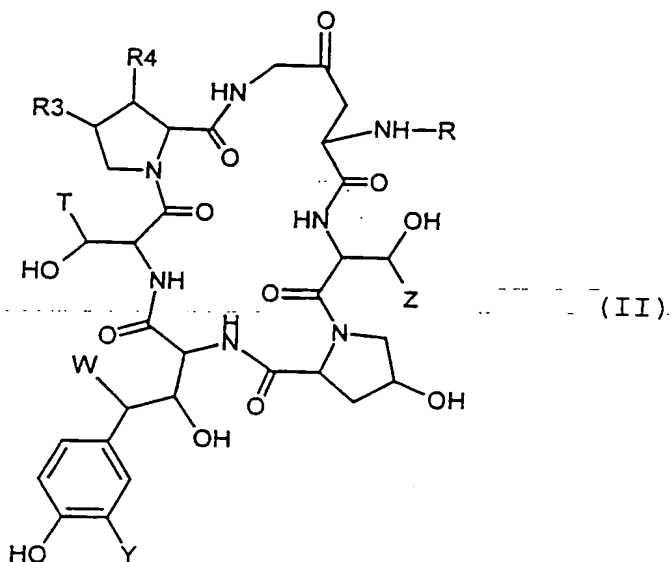
20 Ces compositions peuvent être administrées par voie orale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie préférée est la voie orale ou parentérale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter  
25 sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les  
30 principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine  
35 animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

L'invention a également pour objet un procédé

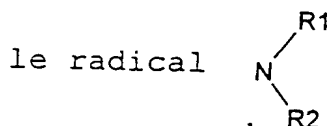
de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II)

5



15

dans laquelle R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, T, Y, W et Z conservent leur signification précédente, à l'action d'une amine ou d'un  
20 dérivé d'amine susceptible d'introduire



25

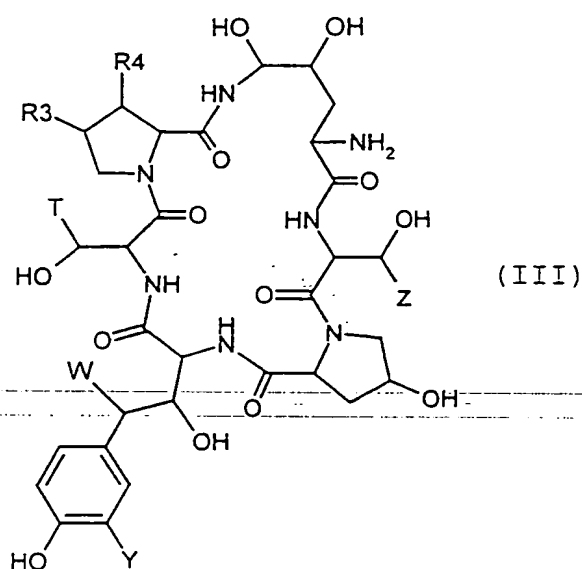
dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> conservent leur signification précédente et si désiré à l'action d'un agent de réduction et/ou d'un agent de fonctionnalisation de l'amine, et/ou d'un acide pour former le sel du produit obtenu,  
30 et/ou d'un agent de séparation des différents isomères obtenus, et obtient ainsi le composé de formule (I) tel que défini ci-dessus.

Les composés de formule II mis en oeuvre sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de  
35 l'invention.

L'invention a également pour objet un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (III)

5

10

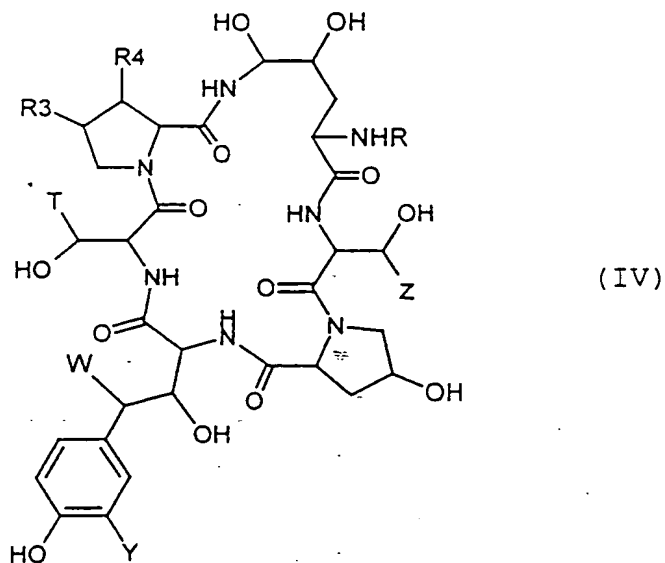


15 dans laquelle les différents substituants conservent leur  
signification précédente à l'action d'un agent capable de  
remplacer  $\text{NH}_2$  par  $\text{NHR}$ , R conservant sa signification  
précédente pour obtenir le composé de formule (IV)

20

25

30



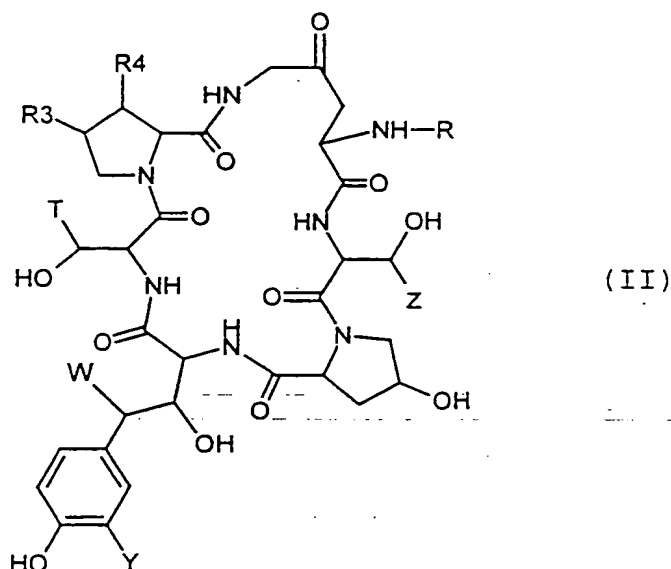
35

que l'on soumet à l'action de l'iodure de triméthylsilyle  
pour obtenir le composé de formule (II) correspondant

10

5

10



15 Les composés de formule III et IV mis en oeuvre sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de la présente invention.

Parmi les produits de formule III et IV préférés, on peut citer tout particulièrement les produits dont la  
20 préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter :

**Préparation 1 : "nucléus" de déoxymulundocandine**

On dissout 2 g de déoxymulundocandine dans 20 ml de  
25 DMSO. On verse cette solution dans une suspension renfermant 120 g d'Actinoplanes utahensis FH2264 dans 870 ml d'un tampon KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (pH : 6.8). On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 70 heures à 30°C. On filtre. On lave le mycelium avec le tampon de phosphate (pH : 6.8). On  
30 réunit les liquides de lavage et le filtrat. On chromatographie le produit obtenu sur une résine DIAION HP 20. et obtient un produit que l'on utilise tel quel ci-après.

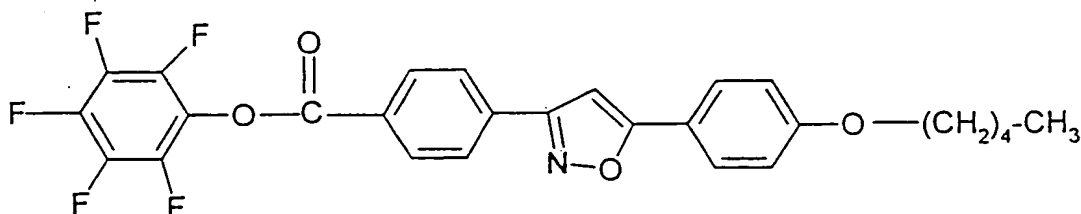
**EXEMPLE 1** : 1-[4-[(2-aminoéthyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-pentyloxy)-phényl]-3-isoxazolyl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B (isomère A et isomère B) .

**STADE A** : 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-isoxazol-3-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-

(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B.

On introduit sous agitation et atmosphère d'azote 16,8 g du produit de la préparation 1 dans 552 ml de DMF. On agite pendant 5 minutes et ajoute 19 g d'ester de formule

5



10

On agite pendant 29 heures. On filtre, concentre sous pression réduite. On reprend à l'éther, triture, essore, lave à l'éther éthylique, chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène méthanol (85/15). On obtient ainsi le produit attendu  $rf = 0,24$   
STADE B : 1-[4-oxo-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-isoxazol-3-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B.

20

On ajoute 6,12 ml d'iodure de triméthylsilyle dans une suspension renfermant 16,1 g du produit du stade A et 374 ml d'acétonitrile. On chauffe ensuite 15 mn à 60°C puis on hydrolyse avec une solution saturée de thiosulfate de sodium. On amène à sec sous pression réduite puis on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, méthanol, eau 86-13-1. On obtient le produit recherché  $rf = 0,23$ .

25

Spectre de masse

$MH^+ = 1083,6$

30  $MnA^+ = 1105,6$ 

STADE C : Trifluoroacétate de 1-[4-[(2-aminoéthyl)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-3-isoxazol-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B (Isomère A et isomère B).

35

On introduit 8,6 mg de  $NaBH_3CN$  dans un mélange de 120 mg de produit du stade précédent, 2,4 ml de méthanol, 60 mg d'éthylènediamine diacétate en présence de siliporite activé 4A. On maintient le mélange réactionnel sous agitation et

12

atmosphère d'azote pendant 18 heures. On filtre, concentre et purifie le produit obtenu par HPLC semi préparative en éluant avec le mélange acétonitrile /H<sub>2</sub>O/TFA (40-60-0,02 %). On récupère 14,5 mg du produit recherché.

## 5 Spectre de masse

1127+ = MH+

1149+ = Mna+

On récupère : Isomère A : 14,5mg

Isomère B : 17,5 mg

10 EXEMPLE 2 : Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-3-isoxazolyl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B (Isomère A et Isomère B).

15 On ajoute sous agitation et sous atmosphère d'azote, jusqu'à obtention d'un pH voisin de 6, 40 µl environ d'acide acétique dans une solution renfermant 100 mg du produit obtenu au stade B de l'exemple précédent 3 ml de méthanol, 32 mg de (1R, 2R)(-)-1,2-diaminocyclohexane en présence de  
20 siliporite activé 3A. On agite pendant 5 minutes et introduit 12 mg de NaBH<sub>3</sub>CN. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 18 heures. On filtre et concentre sous pression réduite. On purifie le produit obtenu par HPLC semi-préparative (éluant CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O, TFA 50-50-0,02 %).

25 Isomère A pds = 11 mg

Isomère B pds = 14 mg

Spectre de masse

1181,5 MH+

30 EXEMPLE 3 : Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-3-isoxazolyl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B (Isomère A et isomère B).

35 En opérant comme à l'exemple 2 avec (1S, 2S)(-)-1,2-diaminocyclohexane, on obtient

Isomère A = 7,4 mg

Isomère B = 10,8 mg

Spectre de masse

1181,5 = MH+

**EXEMPLE 4** : Trifluoroacetate de 1-[4-[(2(S)-aminopropyl)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-3-isoxazolyl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B (Isomère A et isomère B).

En opérant comme à l'exemple 1 on a obtenu :

Isomère A : 13 mg

Isomère B : 10 mg

~~10~~ **EXEMPLE 5** : Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)-amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B  
**STADE A** : 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxyN2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B.

En opérant comme à l'exemple 1 stade A, on a obtenu le produit recherché

20 Spectre de masse 1124 = MNa+

**STADE B** : 1-[4-oxo-N2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B.

En opérant comme à l'exemple 1 stade B, on a obtenu le produit recherché.

Spectre de masse 1106,6 = MNa+

1090,8 = MH+

**STADE C** : Trifluoroacetate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)-amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B.

En opérant comme à l'exemple 1 stade C, à partir de 150 mg du produit du stade B, et de 51,4 mg de (1S,2S)1,2-diaminocyclohexane, on obtient 165 mg de produit brut que l'on purifie par HPLC semi préparative (colonne KROMASIL C18) (éluant : CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA 45-55-0,1).

On obtient : Isomère A 10,8 mg

Isomère B 5,2 mg



Spectre de masse : 1204 =  $MNa^+$

1182 =  $MHa^+$

**EXEMPLE 6** : Trifluoroacétate de 1-[4-[(2-aminoéthyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B.

**STADE A** : 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B.

On agite pendant 5 minutes à 20°C une suspension renfermant 2 g d'acide 4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-benzoïque 30 ml de DMF et 30 ml de dioxanne et ajoute à 0/±5°C 1,55 ml de tributylamine, 7,74 ml de chloroformiate d'isobutyle. On agite pendant 3 mn à 0±5°C puis 3 heures à la température ambiante. On introduit 4,53 g de nucleus de deoxymulundocandine obtenu comme à la préparation 1. On agite pendant 16 heures à 20°C. On concentre à sec. On reprend dans l'éther éthylique. On essore et lave à l'éther éthylique. On sèche. On obtient 7,8 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-méthanol-eau 86-13-1. On obtient 2,51 g de produit recherché.

**STADE B** : 1-[4-oxo-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,2,4-thiadiazol-2-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B.

En opérant comme au stade B de l'exemple 1, on obtient le produit recherché.

**STADE C** : 1-[4-[(2-aminoéthyl)amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B.

En opérant comme à l'exemple 1, stade C à partir du produit du stade précédent et de diacétate d'éthylènediamine, on obtient le produit recherché.

Isomère A pds = 8 mg

Isomère B pds = 9 mg

**EXEMPLE 7** : Trifluoroacétate de trans 1-[4-[(2-aminocyclo-

hexyl)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B

En opérant comme à l'exemple 1, à partir du produit du stade B de l'exemple 5 (50 mg) et de (1S,2S)(+)1,2-diaminocyclohexane (15,6 mg), on obtient le produit recherché.

Isomère A = 4 mg

Isomère B = 6,5 mg

10 **EXEMPLE 8** : Trifluoroacétate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,2,4-thiadiazol-2-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B (Isomère A et isomère B)

15 En opérant comme à l'exemple 1 stade C à partir du produit du stade B de l'exemple 5 (50 mg) et du (1R,2R)-1,2-diaminocyclohexane (15,6 mg), on obtient le produit recherché.

Isomère A = 8,8 mg

20 Isomère B = 10,6 mg

**EXEMPLE : Composition pharmaceutique :**

On a préparé des comprimés renfermant :

- Produit de l'exemple 1..... 150 mg  
- Excipient q.s.p. .... 1 g

25 (Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium).

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE**

30 A - Inhibition de la glucane synthase de Candida albicans.

On purifie des membranes de Candida albicans selon le procédé décrit par Tang et al Antimicrob. Agents Chemother 35, 99-103, 1991. 22,5 µg de protéines membranaires sont incubées dans un mélange de 2Mm de 14C-UDP glucose (activité spécifique = 0,34 mCi./mmol, 50 µg d'α-amylase, 1Mm de dithiotreitol (DTT), 1Mm EDTA, 100Mm NaF, 7µM de GTP-γ-S, 1M de sucrose et 50Mm DE Tris-HCL (pH 7,8) dans un volume de 100µl. Le milieu est incubé à 25°C pendant 1 heure et la

réaction terminée par addition de TCA à une concentration finale de 5%. Le mélange réactionnel est transféré sur un filtre de fibre de verre pré-humidifié. Le filtre est lavé, séché et sa radioactivité est comptée.

5 La mulundocandine est utilisé comme contrôle positif.

Le contrôle du véhicule est effectué avec la même quantité de DMSO 1%. Les résultats obtenus montrent que les produits de l'invention présentent sur ce test une bonne activité en particulier les produits de l'exemple 1.

10- B. - activité sur l'enzyme d'Aspergillus fumigatus.

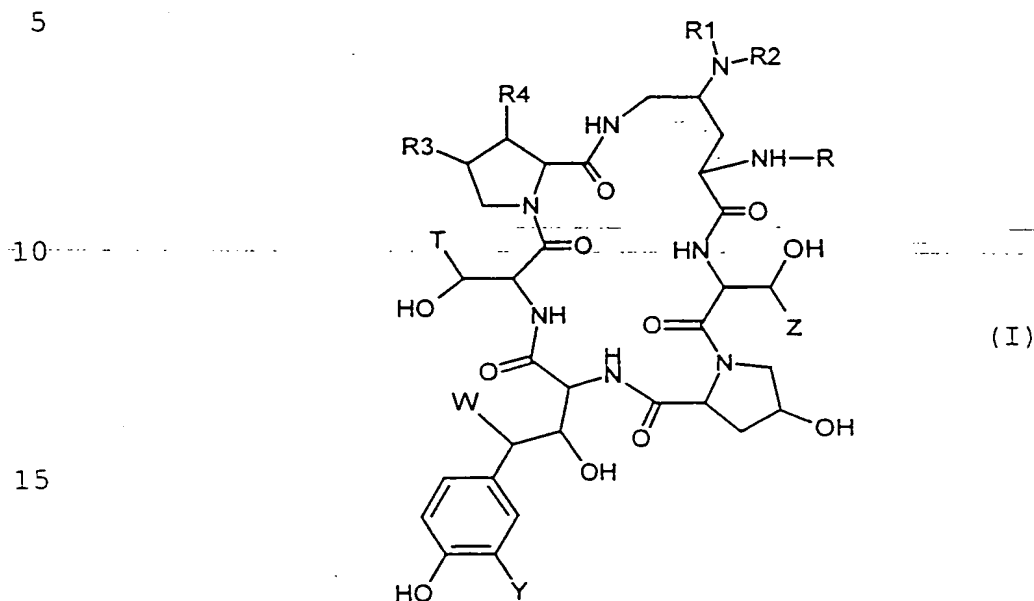
L'enzyme est préparée selon le procédé de Beaulieu et al. (Antimicrob. Agents Chemother 38, 937-944, 1994).

Le protocole utilisé est identique au protocole décrit ci-dessus pour l'enzyme de Candida albicans sauf que l'on  
15 n'utilise pas de dithiotreitol dans le mélange réactionnel.

Les produits présentent sur ce test une bonne activité.

## REVENDICATIONS

1) Sous toutes les formes d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :



20 dans lesquels  
ou bien  $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents l'un de l'autre,  
représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un  
radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone  
linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement interrompu par  
25 un atome d'oxygène éventuellement substitué par un atome

d'halogène, un radical OH, un radical  $\text{N} \begin{matrix} \text{a} \\ \text{b} \end{matrix}$ , a et b

30 identiques ou différents l'un de l'autre,  
représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle  
renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a et b pouvant  
éventuellement former avec l'atome d'azote un hétérocycle  
35 renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes  
supplémentaires,  
ou bien  $R_1$  forme avec l'atome de carbone endocyclique

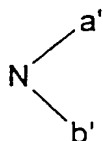
portant le radical  $\begin{array}{c} \text{R1} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R2} \end{array}$  une double liaison et ou bien R2

5

représente un radical XRa, X représentant un atome d'oxygène ou un radical NH ou N-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone et Ra représente un atome d'hydrogène, un radical

10 ~~alkyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8~~  
atomes de carbone éventuellement substitué par un ou  
plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux OH,  
CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alc, par un radical

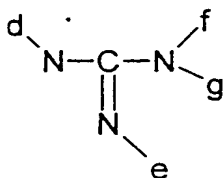
15



a' et b' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a' et b' pouvant

20 former un hétérocycle renfermant éventuellement un ou  
plusieurs hétéroatomes supplémentaires et/ou par un hétéro-  
cycle renfermant un ou plusieurs hétéroatomes ou R<sub>2</sub> représente  
un radical

25



dans lequel d, e, f et g représentent un atome d'hydrogène ou

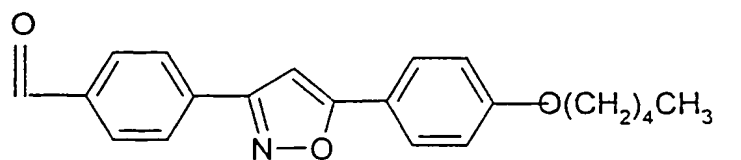
30 un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, f  
et g pouvant en outre représenter un radical acyle renfermant  
jusqu'à 8 atomes de carbone, e et f pouvant également former  
un cycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéro-  
atomes,

35 R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou  
hydroxyle

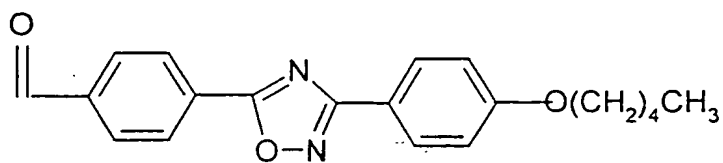
R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle

R représente un radical choisi parmi les radicaux suivants :

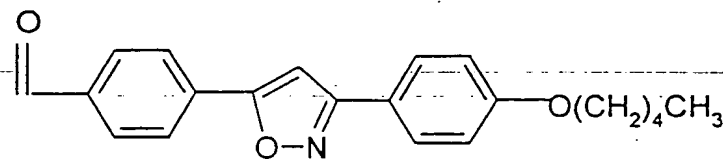
5



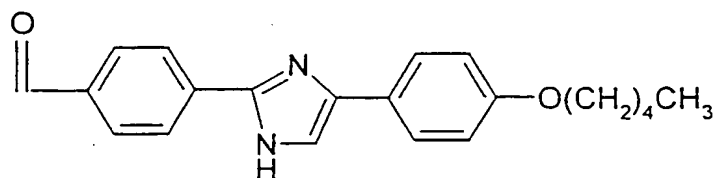
10



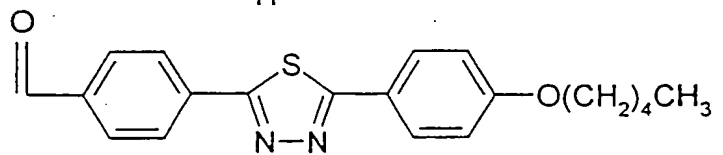
15



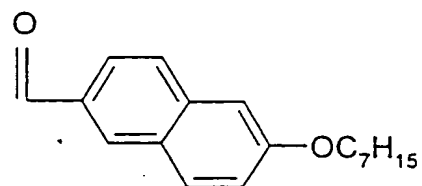
20



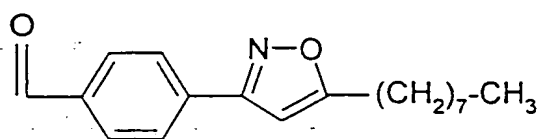
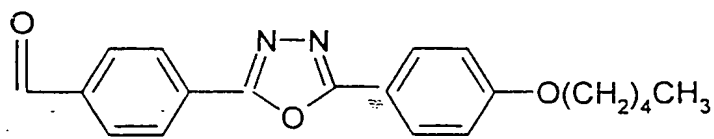
25



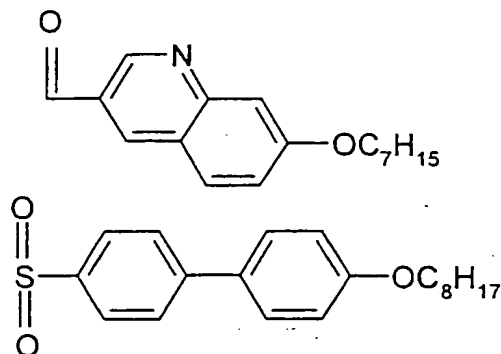
30



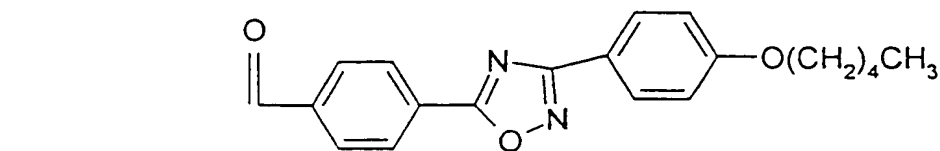
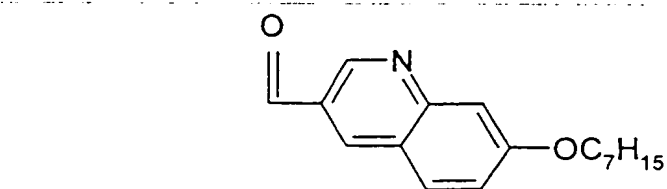
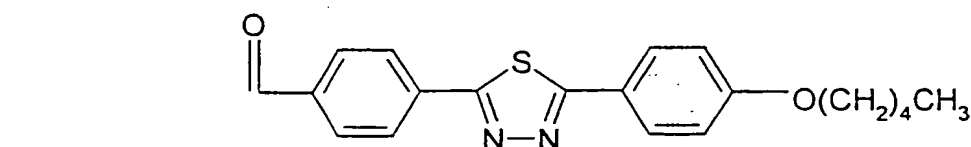
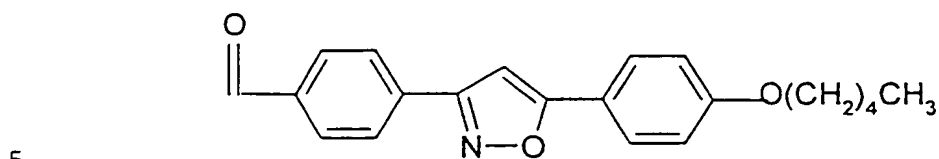
35



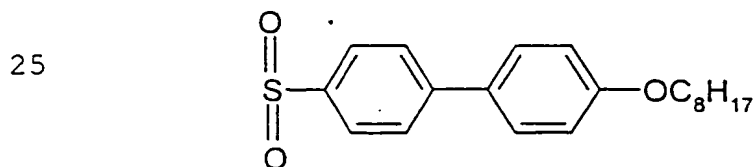
5



- T représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CN}$ , un radical  $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$  ou  $(\text{CH}_2)_2\text{Nalc}^+\text{X}^-$ , X étant un atome d'halogène et alc un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,
- Y représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un atome d'halogène ou un radical  $\text{OSO}_3\text{H}$  ou l'un des sels de ce radical,
- W représente un atome d'hydrogène ou un radical OH,
- Z représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ainsi que les sels d'addition avec les acides des produits de formule (I).
- 2) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dans lesquels T représente un atome d'hydrogène.
- 3) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 ou 2 dans lesquels W représente un atome d'hydrogène.
- 4) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquels Z représente un radical méthyle.
- 5) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène.
- 6) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquels R<sub>3</sub> représente un radical méthyle.
- 7) Les composés de formule définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lesquels R<sub>4</sub> représente un radical d'hydroxyle.
- 8) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lesquels R représente un radical



ou un radical



30 9) Les composés de formule I définis à l'une quelconque des revendications 1 à 8 dans lesquels  $R_1$  représente un radical d'hydrogène.

10) Les composés de formule I définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans lesquels  $R_2$  représente un radical

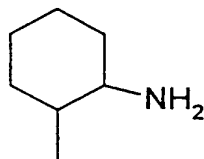
35

$(CH_2)_2 NH_2$

11) Les composés de formule I définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans lesquels  $R_2$  représente un radical

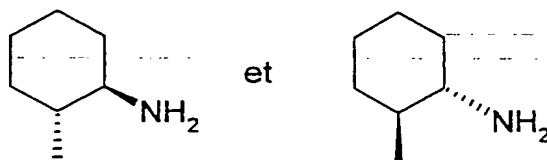


5



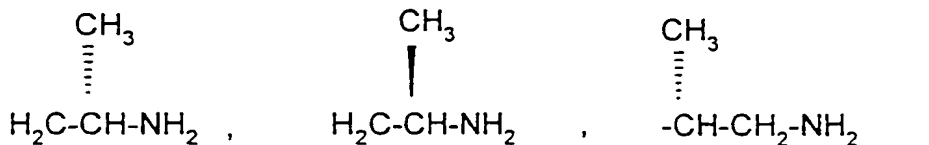
et notamment les radicaux

10

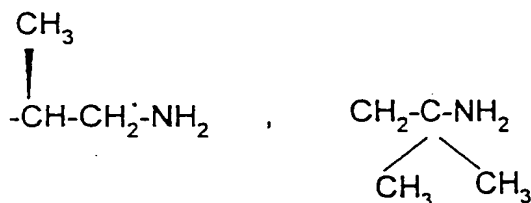


15 12) Les composés de formule I définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans lesquels R<sub>2</sub> représente un radical

20



25



13) Les composés de formule I définis à la revendication 1 dont les noms suivent :

- 30 - Trifluoroacétate de 1-[4-[(2-aminoéthyl)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-3-isoxazolyl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B,
- 35 - Trifluoroacétate de trans-1-[4-[(2-aminocyclohexyl)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-3-isoxazolyl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B,
- Trifluoroacétate de 1-[4-[(2(S)-aminopropyl)-amino]-N2-[[4-

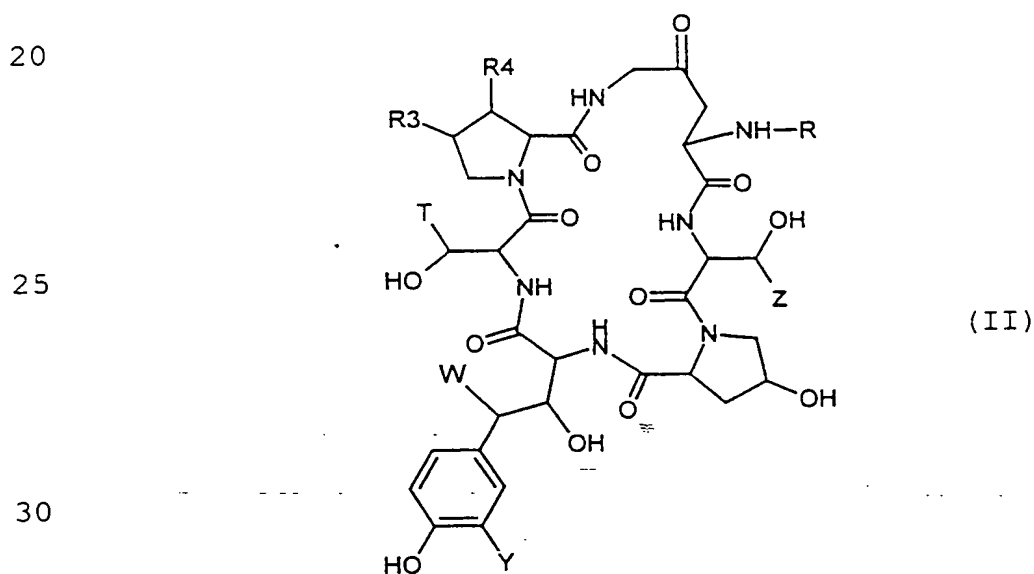
[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-3-isoxazolyl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B,

- Trifluoroacétate de 1-[4-[(2-aminoéthyl)amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B,

10 - Trifluoroacétate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)-amino]-N2-[[4-[5-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B,

15 - Trifluoroacétate de trans 1-[4-[(2-aminocyclohexyl)-amino]-N2-[[4-[3-[4-(pentyloxy)-phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-phényl]-carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-threonine]-5-L-serine-echinocandine B.

14) Procédé de préparation des composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II)



35 dans laquelle R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, T, Y, W et Z conservent leur signification précédente, à l'action d'une amine ou d'un dérivé d'amine susceptible d'introduire

le radical  $\begin{array}{c} \text{R1} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R2} \end{array}$  dans lequel R1 et R2

5

conservent leur signification précédente et si désiré à l'action d'un agent de réduction

et/ou d'un agent de fonctionnalisation de l'amine,

et/ou d'un acide pour former le sel du produit obtenu,

10 et/ou d'un agent de séparation des différents isomères obtenus,

et obtient ainsi le composé de formule (I) tel que défini à la revendication 1.

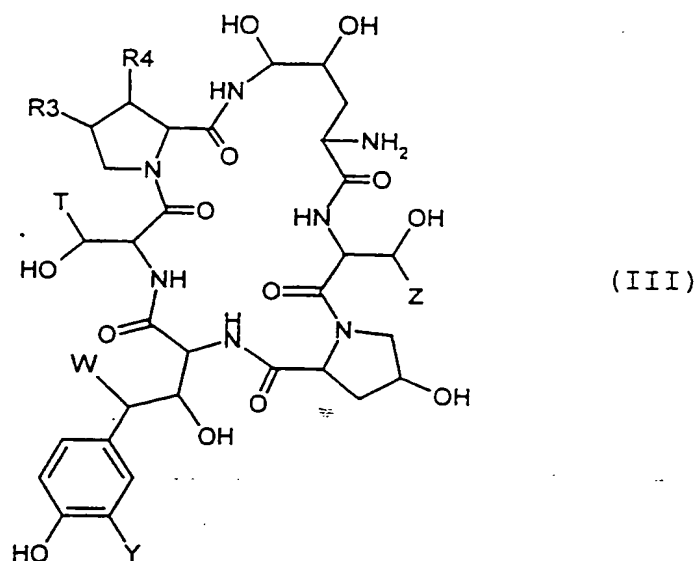
15 15) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de formule (II) définis à la revendication 14.

16) Procédé selon la revendication 14 caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (III)

20

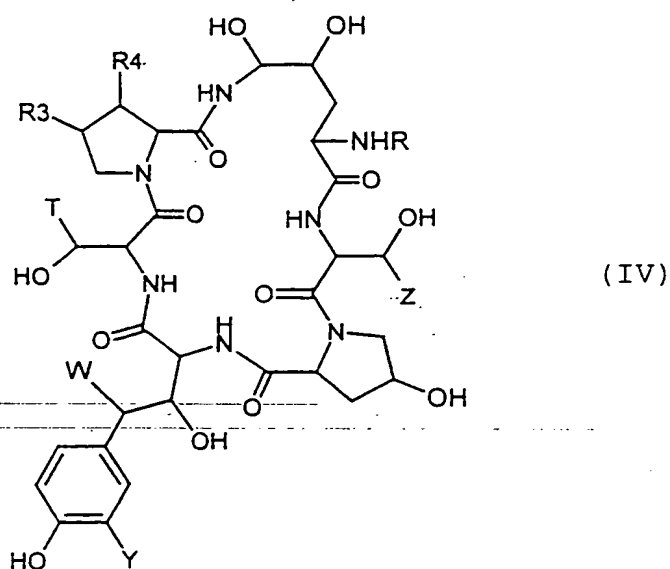
25

30



dans laquelle les différents substituants conservent leur signification précédente à l'action d'un agent capable de  
35 remplacer NH<sub>2</sub> par NHR, R conservant sa signification précédente pour obtenir le composé de formule (IV)

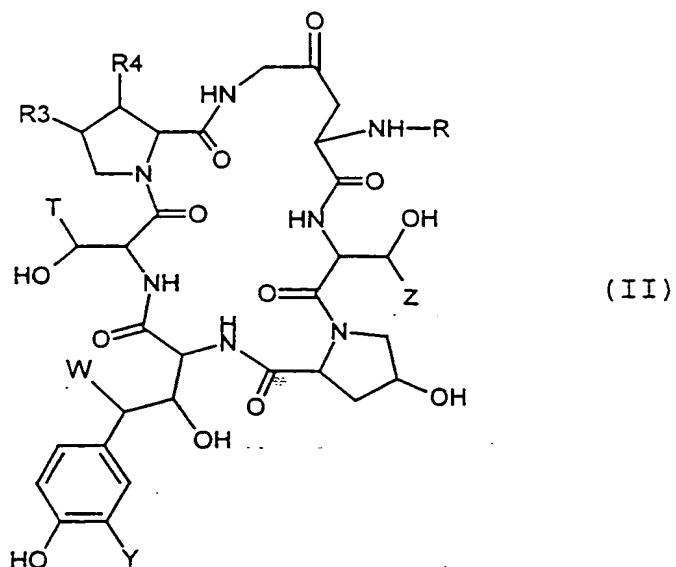
25



15

que l'on soumet à l'action de l'iodure de triméthylsilyle pour obtenir le composé de formule (II) correspondant

20



17) A titre de produits chimiques nouveaux les composés de formule III et IV définis à la revendication 16.

18) A titre de composés antifongiques, les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

19) Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de médicament au moins un composé de formule (I) défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.